

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Januar 2008 (31.01.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2008/012002 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 27/22 (2006.01) A61L 31/04 (2006.01)  
A61L 27/50 (2006.01) A61L 31/14 (2006.01)  
A61L 27/54 (2006.01) A61L 31/16 (2006.01)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für

jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/006282

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. Juli 2007 (16.07.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 034 916.4 28. Juli 2006 (28.07.2006) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für

jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). MISSELWITZ, Frank [DE/DE]; Wielandstr. 15, 69120 Heidelberg-Neuenheim (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COATING OF ARTIFICIAL SURFACES OF MEDICAL AIDS AND INSTRUMENTS, AND CLEANING AND/OR PRETREATMENT OF CATHETERS AND OTHER MEDICAL AIDS AND INSTRUMENTS

(54) Bezeichnung: BESCHICHTUNG KÜNSTLICHER OBERFLÄCHEN VON MEDIZINISCHEN HILFSMITTELEN UND GERÄTEN SOWIE REINIGUNG UND/ODER VORBEHANDLUNG VON KATHETERN UND ANDEREN MEDIZINISCHEN HILFSMITTELEN UND GERÄTEN

(57) Abstract: The present invention relates to the use of factor Xa (FXa) inhibitors which have anticoagulant activity for the antithrombotic coating and/or treatment of artificial surfaces of medical aids and/or instruments for preventing fibrin deposits and/or formation of blood clots and thrombi, and to the use of FXa inhibitors for the cleaning and/or pretreatment of catheters and other medical aids and instruments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von antikoagulatorisch wirksamen Faktor Xa (FXa) Inhibitoren zur antithrombotischen Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerungen und/oder Bildung von Blutgerinnseln und von Thromben, sowie die Anwendung von FXa-Inhibitoren bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten.

WO 2008/012002 A2

**Beschichtung künstlicher Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und Geräten sowie  
Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln  
und Geräten**

- Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von antikoagulatorisch wirksamen Faktor Xa (FXa) Inhibitoren zur antithrombotischen Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerungen und/oder Bildung von Blutgerinnseln und von Thromben, sowie die Anwendung von FXa-Inhibitoren bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten.
- Der Einsatz künstlicher Oberflächen ist für die medizinische Anwendung von erheblicher Bedeutung, jedoch ist ihr Einsatz erheblich beschränkt, da künstliche Oberflächen häufig nicht biokompatibel sind. Ihr Einsatz in der medizinischen Technik bereitet häufig Probleme aufgrund der Adsorption/ Anlagerung von Proteinen und Blutplättchen an vielen Oberflächen und der daraus resultierenden Thrombogenität der verwendeten Oberflächen, sobald diese mit Körperflüssigkeiten, wie Blut oder Blutprodukten in Berührung kommen. Aufgrund des Kontaktes wird das intrinsische Blutgerinnungssystem (Kontaktaktivierung) aktiviert. Diese Kontaktaktivierung führt zur Aktivierung des Blutgerinnungsfaktors X (FX) zu FXa. FXa wiederum spaltet Prothrombin zu Thrombin (FIIa) und bewirkt dadurch die Blutgerinnung und damit Clotbildung bzw. Thrombusbildung. Darüber hinaus werden die Blutplättchen (Thrombozyten) durch Haftung an künstlichen Oberflächen aktiviert. Aktivierte Blutplättchen greifen verstärkend in den Gerinnungsprozess ein. Durch den Blutclot kann die Funktion des medizinischen Hilfsmittels oder Gerätes beeinträchtigt sein. Darüber hinaus, kann es zur Thrombusbildung kommen und damit zu einem Gefäßverschluss oder Thromboembolien, Ursache verschiedener thromboembolischer Komplikationen wie Herzinfarkt, Hirninfarkt, Lungenembolien.
- Substanzen, die die Aktivität von FXa hemmen und dadurch die Bildung von Thrombin unterbinden, verhindern die durch die Kontaktaktivierung ausgelöste Blutgerinnung und damit Fibrinablagerungen und Thrombenbildung.

- Die systemische Gabe von FXa Inhibitoren zur Verhinderung von Fibrinablagerungen und Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen wird dadurch kompliziert, dass einerseits das Antikoagulans in Abhängigkeit von der Verwendung der künstlichen Oberfläche über einen langen Zeitraum verabreicht werden müsste, und es zu Blutungskomplikationen, sowohl bei Kurzzeit- wie bei Langzeitanwendung kommen könnte. Die Beschichtung künstlicher Oberflächen mit einem FXa Inhibitor, ermöglicht eine lokale dauerhafte medikamentöse Behandlung und könnte daher erheblich Vorteile bieten. So ermöglicht die Verbindung von einem medizinischen Hilfsmittel oder

Gerät mit FXa Inhibitoren eine hohe lokale Konzentration an Wirkstoff, ohne dass es zu den unerwünschten systemischen Nebenwirkungen (z.B. Blutungen oder Schlaganfall) kommt.

Hierzu können ein medizinisches Hilfsmittel und/oder Gerät mit wirkstoffhaltigen Lackmaterialien überzogen werden. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt durch Diffusion aus dem Lack oder durch  
5 Abbau des Lackes bei Anwendung von bioabbaubaren Lacksystemen.

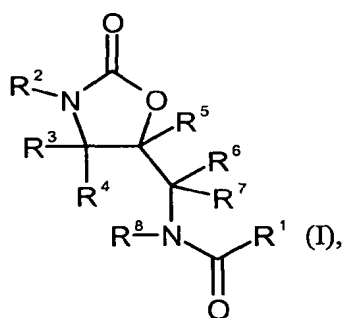
Eine andere bereits beschriebene Möglichkeit ist die Präparation von kleinen Kavitäten bzw. Mikroporen in der Oberfläche eines medizinischen Hilfsmittels und/oder Gerätes, in die der Wirkstoff oder auch wirkstoffhaltige polymere Lacksysteme eingebettet werden (siehe beispielsweise EP-A-0 950 386). Anschließend kann ein wirkstofffreier Lack aufgebracht werden. Die Freisetzung  
10 erfolgt durch Diffusion oder Degradation oder durch eine Kombination beider Prozesse.

Darüber hinaus können wirkstoffhaltige medizinische Hilfsmittel und/oder Geräte durch Schmelzeinbettung des Wirkstoffs in einen polymeren Träger z.B. mit Hilfe von Spritzgussverfahren hergestellt werden. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt bei diesen medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten in der Regel durch Diffusion.

15 Faktor Xa Inhibitoren, die zur Beschichtung von medizinischen Fremdoberflächen geeignet sind, sind in WO 01/047919 beschrieben. Die beschriebenen Substanzen sind potente, selektive FXa Inhibitoren, die das extrinsische und das intrinsische Blutgerinnungssystem inhibieren und damit zur Verhinderung der Kontaktaktivierung eingesetzt werden können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich für diese Art von Behandlung Oxazolidinone der Formel (I) eignen, die insbesondere als Antikoagulantien und als selektive Inhibitoren des  
20 Blutgerinnungsfaktors Xa wirken und in WO 01/47919 ausführlich beschrieben sind. Die dort im Allgemeinen und vor allem die dort spezifisch genannten Verbindungen sind ausdrücklicher Beschreibungsbestandteil der vorliegenden Erfindung.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der  
25 Formel (I)



in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

5 R<sup>2</sup> für einen beliebigen organischen Rest steht;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfs-  
10 mitteln und/oder Geräten.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehr-  
15 fach durch Halogen substituiert sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy; Imidazoliny; -C(=NH)NH<sub>2</sub>; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-aminocarbonyl,

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

20 D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei

5 der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

10 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

15 der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

20 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

25 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

$R^{27}$ ,  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

und/oder

- 5  $R^{27}$  und  $R^{28}$  bzw.  $R^{27}$  und  $R^{29}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

- 10  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$  oder  $-\text{COR}^{33}$  bedeuten,

wobei

- 15  $R^{33}$  (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuran-yl oder Butyrolacton bedeutet,

- 20  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

- 25  $R^1$  für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

- 30  $R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

5 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei

10 der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

15 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

20 wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy-methyloxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

25

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei

5 v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

10 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

15 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl oder -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> bedeuten,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,

20 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

25 R<sup>1</sup> für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

5 B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

10 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

15 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

20 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

25 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

$R^{27}$ ,  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

5  $R^{27}$  und  $R^{28}$  bzw.  $R^{27}$  und  $R^{29}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

10  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,

15 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

20  $R^1$  für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

$R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

25 B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

5 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

15 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

20 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

25 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit

bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

5  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

10 zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

$R^1$  für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

15  $R^2$  für D-A- steht:

wobei

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

20 der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

wobei

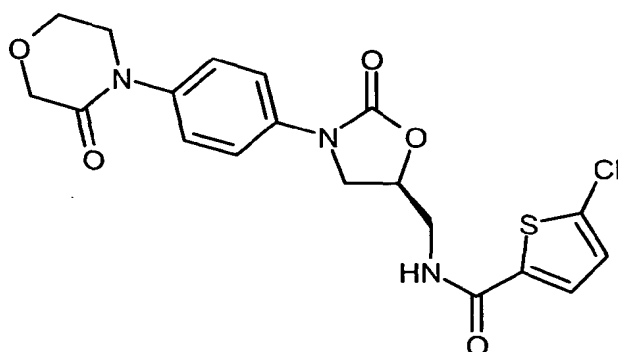
25 die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

- 5 Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung der Verbindung aus Beispiel 44 der WO 01/47919 mit der folgenden Formel 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

- 10 zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

Hinsichtlich der Offenbarung der Verbindungen der Formel (I), beispielsweise was ihre Herstellung betrifft, wird ausdrücklich auf die Offenbarung der WO 01/47919 Bezug genommen.

- 15 Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen, zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

- 20 Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an deren Oberflächen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung von mit Verbindungen der Formel (I) beschichteten medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrin-

ablagerung und/oder Thrombenbildung an deren Oberflächen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Verhinderung von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen, wobei eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) angewendet werden. Bei dieser Anwendung können die Verbindungen der Formel (I) entweder systemisch oder vorzugsweise in Form eines mit Verbindungen der Formel (I) beschichteten medizinischen Hilfsmittels und/oder Gerätes eingesetzt werden.

Durch lokale Applikation von Verbindungen der Formel (I) auf einem medizinischen Hilfsmittels und/oder Gerätes gelingt es, die zur Verhinderung von Fibrinablagerungen und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen erforderliche Dosis des Arzneistoffs zu senken. Somit können unerwünschte systemische Effekte minimiert werden. Gleichzeitig kann die lokale Konzentration gesteigert werden und somit die Wirksamkeit erhöht werden.

Außerdem kann, zusätzlich zu der erfindungsgemäßen Applikation, eine systemische und/oder lokale Gabe von weiteren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen geeigneten Wirkstoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban, Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel oder Prazugrel erfolgen. Bevorzugt ist eine zusätzliche systemische Behandlung mit Verbindungen der Formel (I), insbesondere durch orale Gabe.

Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I) beschichtet sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I) beschichtet sind, in Kombination mit lokaler und/oder systemischer Verabreichung von anderen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen geeigneten Wirkstoffen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I) beschichtet sind, in Kombination mit systemischer Gabe von Verbindungen der Formel (I).

Zur Herstellung der mit erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) beschichteten Freisetzungssysteme werden übliche medizinische Hilfsmittel und Geräte verwendet, wobei das

medizinische Hilfsmittel oder Gerät entweder aus Glas, Metall, Metalllegierungen oder nicht abbaubaren Kunststoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Polyethylen, Polypropylen, Polycarbonat, Polyurethan und/oder Polytetrafluorethylen (PTFE) besteht.

Die medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte werden mit den Verbindungen der Formel (I) beschichtet. Alternativ können Verbindungen der Formel (I) bei nichtmetallischen medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten direkt in das zur Herstellung der medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte verwendete Material eingearbeitet werden.

Zur Beschichtung werden Trägermaterialien mit den Verbindungen der Formel (I) gemischt. Als Trägermaterialien dienen dabei vorzugsweise polymere Träger, insbesondere biokompatible, nicht-bioabbaubare Polymere oder Polymergemische, wie beispielhaft und vorzugsweise Polyacrylate und deren Copolymerisate wie beispielhaft und vorzugsweise Poly(hydroxyethyl)methylmethacrylate; Polyvinylpyrrolidone; Celluloseester und -ether; fluorierte Polymere wie beispielhaft und vorzugsweise PTFE; Polyvinylacetate und deren Copolymere; vernetzte und unvernetzte Polyurethane, Polyether oder Polyester; Polycarbonate; Polydimethylsiloxane. Alternativ werden auch biokompatible, bioabbaubare Polymere oder Polymergemische, wie beispielhaft und vorzugsweise Polymere oder Copolymerisate aus Lactid und Glycolid, oder aus Caprolacton und Glycolid; andere Polyester; Polyorthoester; Polyanhydride; Polyaminosäuren; Polysaccharide; Polyimino-carbonate; Polyphosphazene und Poly(ether-ester)-Copolymere als polymere Träger verwendet.

Als polymere Träger eignen sich weiterhin auch Gemische aus bioabbaubaren und/oder nicht-bioabbaubaren Polymeren. Durch diese Mischungen wird die Freisetzungsrates des Wirkstoffs optimal eingestellt.

Zur Herstellung von beschichteten medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten werden die Mischungen von Verbindungen der Formel (I) und Träger, vorzugsweise in geeigneten Lösungsmitteln, gelöst. Diese Lösungen werden dann durch verschiedene Techniken wie z.B. Sprühen, Tauchen oder Aufbürsten auf das medizinische Hilfsmittel und/oder Gerät aufgetragen. Nach anschließender oder gleichzeitiger Entfernung des Lösungsmittels entsteht so das mit wirkstoffhaltigem Lack versetzte medizinische Hilfsmittel und/oder Gerät. Alternativ können auch Mischungen von Verbindungen der Formel (I) und Träger aufgeschmolzen werden und nach den gleichen Auftragungsmethoden aufgetragen werden.

Vorzugsweise werden die medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte vorbehandelt, um eine Vergrößerung der äußeren und/oder inneren Oberfläche des medizinischen Hilfsmittels und/oder Gerätes zu bewirken. Damit wird das Beladungspotential erhöht und größere Lack-(Wirkstoff-/Polymer-)mengen können aufgebracht werden. Zur Vorbehandlung der medizinischen Hilfsmittel

und/oder Geräte werden beispielsweise verschiedene Ätztechniken aber auch Behandlungen mit ionisierter Strahlung angewendet. Ebenso können Mikroporen oder Kavitäten mit Hilfe verschiedener Techniken in den medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten erzeugt werden.

Die Wirkstoffgehalte der mit Verbindungen der Formel (I) beschichteten medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte betragen in der Regel von 0,001 Gew.-% bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 0,01 Gew.-% bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 Gew.-% bis 15 Gew.-%.

Bei nichtmetallischen medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten können die Verbindungen der Formel (I) auch direkt zum Beispiel als Schmelzeinbettung in die medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte eingearbeitet werden. Dabei werden wirkstoffhaltige polymere Trägermassen nach üblichen Verfahren, zum Beispiel durch Spritzgussverfahren zu der endgültigen wirkstoffhaltigen Form verarbeitet. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt hierbei in der Regel durch Diffusion.

Die Wirkstoffgehalte von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten mit eingebetteten Verbindungen der Formel (I) betragen in der Regel von 0,001 Gew.-% bis 70 Gew.-%, bevorzugt von 0,01 Gew.-% bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%.

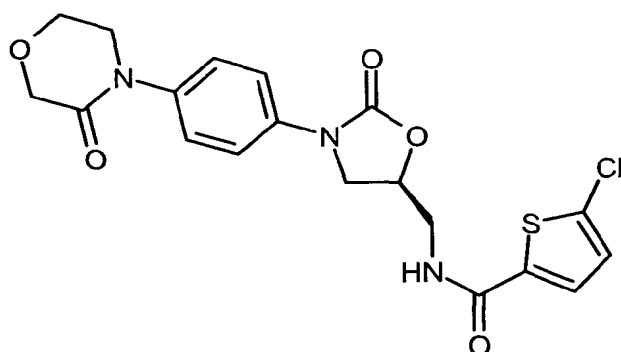
Die mit Verbindungen der Formel (I) beschichteten medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte werden gegebenenfalls zusätzlichen mit einer Membran überzogen. Diese Membran dient beispielhaft und vorzugsweise zur Steuerung der Arzneistofffreisetzung und/oder zum Schutz der wirkstoffhaltigen medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte vor äußeren Einflüssen.

Darüber hinaus können FXa-Inhibitoren auch zur Reinigung und/oder Vorbehandlung z.B. von Kathetern und anderen oben genannten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten durch Zugabe zu den Spülflüssigkeiten oder geeigneten Vorbehandlungsmitteln eingesetzt werden, um die Kontaktaktivierung durch Blut oder Blutprodukten zu unterbinden.

Die vorliegende Erfindung beschreibt weiterhin die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen, bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten.

Als Waschflüssigkeiten eignen sich handelsübliche Waschflüssigkeiten, die zur Reinigung des medizinischen Instrumentariums geeignet sind.

Bevorzugt ist die Verwendung der Verbindung aus Beispiel 44 der WO 01/47919 mit der folgenden Formel 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln  
5 und Geräten.

Die vorliegende Erfindung beschreibt weiterhin die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an deren Oberflächen.

- 10 Medizinische Hilfsmittel und Geräte steht für alle medizinischen Artikel und Apparate mit Oberflächen, welche mit Humanblut oder tierischem Blut sowie Blutprodukten in Berührung kommen, beispielhaft und vorzugsweise für Injektionsnadeln (hypodermic needles), Kanülen, Schläuche (tubes), Schlauchverbindungen (connectors for tube connections), Spritzen (syringes), Katheter, wie Applikationskatheter, Verweilkatheter (indwelling catheter), Zentralvenen Katheter  
15 (indwelling central venous lines), Hilfsmittel für perkutane intravaskuläre Eingriffe zur Katheterrekanalisation, wie Ballonkatheter (balloons), Ablationslaserkatheter, (intravascular laser devises), Rotationskatheter, Atherektomiekatheter, Führungsdräte (guide wires), Anschlüsse für intravenöse Verabreichungen (port-systems for intravenous drug delivery) und chirurgisches Nahtmaterial und Hilfsmittel für die Arzneimittelgabe (drug delivery systems).
- 20 Weiterhin steht Medizinische Hilfsmittel und Geräte für Apparate für die extrakorporale Anwendung, wie Blutoxygenatoren (oxygenator), Blutpumpen (blood pumps), Blutsensoren (blood sensors), Detektoren, Blutschläuche, Geräte für die Nierendialyse, Dialysemembranen, Entgiftungspatronen (detoxication cartridges) und Herz-Lungen Maschinen.

Weiterhin steht Medizinische Hilfsmittel und Geräte für implantierte Prothesen wie Gefäßprothesen (vascular grafts), Bypass-Prothesen, Schrittmacherkabel und -elektroden (pacemaker leads), Herzklappen (prosthetic heart valves), Venenklappen und andere Implantate.

- 5 Weiterhin steht Medizinische Hilfsmittel und Geräte auch für solche Hilfsmittel und Apparate, die in Gefäße oder Herz eingebaut werden, z.B. zum Aufzeichnen von Daten, wie intravaskuläre Ultraschallaufnehmer (ultrasound probes) und EKG-Elektroden, und für Reparaturingriffe, z.B. Pumpen zur Unterstützung der Herzfunktion (cardiac assist devices) und künstliche Organe, wie künstliche Herzen (artificial hearts).

- 10 Weiterhin steht Medizinische Hilfsmittel und Geräte auch für solche Hilfsmittel und Apparate die bei der Verarbeitung und Bereitstellung von Blut und Blutprodukten benötigt werden, wie Hilfsmittel für die Plasmaseparation, z.B. Zentrifugen, Membranfilter, Zellseparatoren, die z.B. bei der Plasmapherese eingesetzt werden, Beutel und Konserven für Blut und Blutprodukte.

Weiterhin steht Medizinische Hilfsmittel und Geräte auch für solche Hilfsmittel und Apparate, die bei der Zahnmedizin eingesetzt werden.

- 15 Künstliche Oberfläche steht für eine Oberfläche aus nicht biologischem Material.

### **Beispiele**

Hinsichtlich der Offenbarung der Verbindungen der Formel (I), beispielsweise was ihre Herstellung betrifft, wird ausdrücklich auf die Offenbarung der WO 01/47919 Bezug genommen.

### **Bestimmung der Inhibition der Kontaktaktivierung**

- 5 Die Kontaktaktivierung kann mittels eines globalen plasmatischen Gerinnungstests, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), der den Einfluss auf Faktoren des intrinsischen Blutgerinnungssystems erfasst, gemessen werden.

Bei dem PTT-Reagenz handelt es sich um ein Gemisch aus Kaolin-Suspension, das sind "Silicate", die die negativ geladene Fremdoberfläche mimiken, und Kephalin, das sind Phospholipide, die als  
10 Oberfläche für die Umsetzung Faktor XII in Faktor XIIa benötigt werden. Faktor XII wird in Gegenwart einer Fremdoberfläche, Phospholipid und  $\text{Ca}^{2+}$  zu Faktor XIIa.

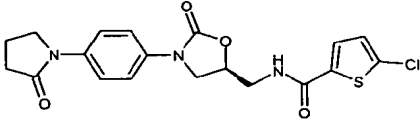
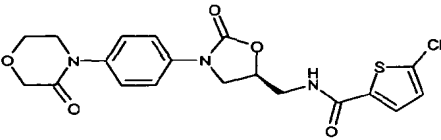
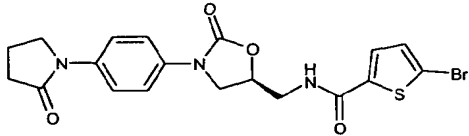
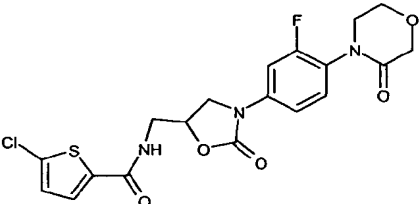
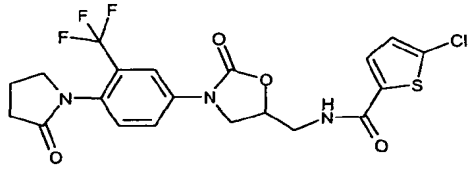
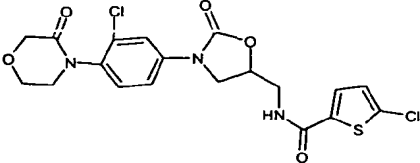
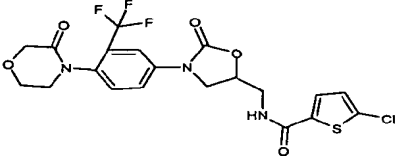
Dieses PTT-Reagenz wird zu speziell präpariertem Plasma (siehe Beispiele) gegeben. Die Gerinnung wird ausgelöst, wenn die nötigen Calcium<sup>2+</sup>-Ionen vorhanden sind, also durch Zugabe einer Calciumdichlorid-Lösung. Man misst dann die Zeit zwischen Calcium<sup>2+</sup>-Zugabe und  
15 Gerinnungseintritt und gibt die Konzentration an Inhibitor [in  $\mu\text{M}$ ] an, die eine zweifache Verlängerung der aPTT bewirkt.

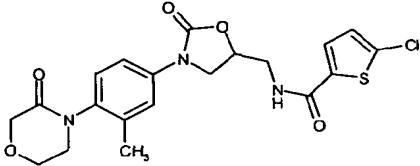
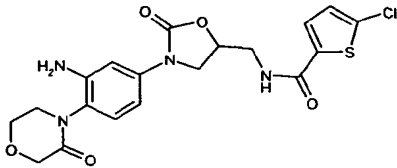
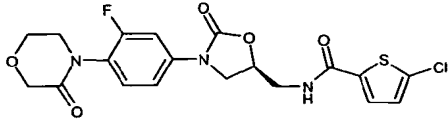
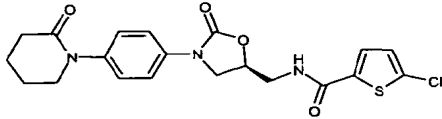
Die Kontaktaktivierung wird durch Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit bestimmt. Das Testprinzip ist wie folgt: Die Plasmaprobe wird mit einem Gemisch aus dem partiellen Thromboplastin Kephalin (Phospholipid aus Kaninchenhirn) und dem Oberflächenaktivator Kaolin versetzt.  
20 Dadurch wird die Kontaktaktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems bis zur Fibrinbildung in Gang gesetzt.

Zur Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit wird Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts, die innerhalb der letzten zehn Tage keine die Gerinnung beeinflussende Medikation erhalten hatten, verwendet. Das Blut wird in Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht), die als Anti-  
25 koagulans Natriumcitrat (1 Teil Citrat + 9 Teile Blut) enthalten, aufgenommen. Zur Gewinnung von plättchenarmem Plasma wird das Citrat (3.8%)-Vollblut bei 2500 g für 10 min bei 4°C zentrifugiert und bei -20°C gelagert. Für die Bestimmung der Gerinnungszeit werden Aliquots des plättchenarmen Plasmas (0.1 ml) mit aufsteigenden Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wird die Gerinnungszeit,  
30 entsprechend der Vorschrift des Herstellers (PTT-Reagenz<sup>®</sup>, Roche Diagnostics), bestimmt. Dabei wird wie folgt vorgegangen: 0.1 ml PTT-Reagenz wird zum Plasma pipettiert, und die Probe drei Minuten bei 37°C inkubiert. Die Gerinnung wird dann durch Zugabe von 0.1 ml Calciumchlorid-

Lösung in einem Koagulometer ausgelöst und die Zeit bis zum Gerinnungseintritt gemessen. Auf diese Weise wird die 2-fache Verlängerung der aPTT für ausgewählte Verbindungen bestimmt.

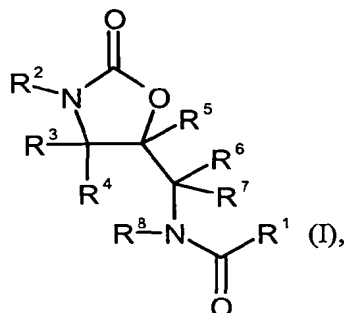
Tabelle A

| Beispiel aus<br>WO 01/47919 | Struktur  | zweifache Verlängerung<br>der aPTT<br>[ $\mu$ M] |
|-----------------------------|---|--|
| 17                          |    | 1.8  |
| 44                          |    | 0.69   |
| 56                          |   | 4.3  |
| 95                          |  | 0.51   |
| 112                         |  | 1.6  |
| 113                         |  | 0.55   |
| 114                         |  | 2.2  |

| Beispiel aus<br>WO 01/47919 | Struktur   | zweifache Verlängerung<br>der aPTT<br>[ $\mu$ M] |
|-----------------------------|--|--|
| 115                         |   | 1.34   |
| 123                         |   | 1.22   |
| 130a                        |   | 0.4  |
| 162                         |  | 2.5  |

**Patentansprüche**

1. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der Formel (I)



in welcher

- 5       $R^1$       für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

$R^2$       für einen beliebigen organischen Rest steht;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen,

- 10      und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

- 15       $R^1$       für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

$R^2$       für D-A- steht:

wobei

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

- 20      der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

5 wobei

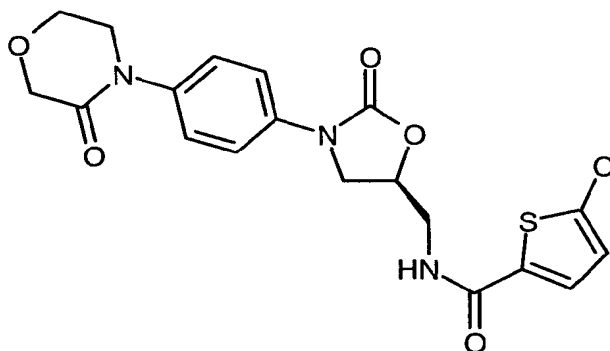
die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

10  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel

15

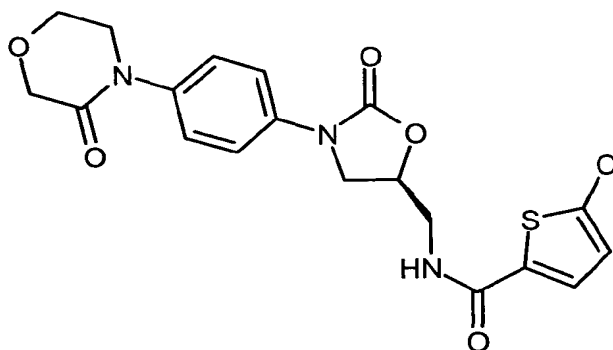


und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze ist.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an deren Oberflächen.
- 20 5. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen,

bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung 5-Chlor-*N*-((*(5S)*-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid der Formel



und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze ist.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 5 oder 6 definiert, bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an deren Oberflächen.
8. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, beschichtet sind.
9. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, beschichtet sind, in Kombination mit lokaler und/oder systemischer Verabreichung von anderen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen geeigneten Wirkstoffen.

10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, beschichtet sind, in Kombination mit systemischer Gabe von Verbindungen der Formel (I).
- 5